

**Über das Auftreten und die
epidemiologische Verbreitung von
Pseudomonas aeruginosa als Hospitalkeim,
mit besonderer Betrachtung der Sepsiskeime**

Hermann Berger

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitätskinderklinik München

(Direktor Professor Dr. K. Betke)

"Über das Auftreten und die epidemiologische Verbreitung von *Pseudomonas aeruginosa* als Hospitalkeim, mit besonderer Betrachtung der Sepsiskeime."

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Hermann Berger
aus München

1975

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Marget

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 3. 1976



G L I E D E R U N G

	Seite
Einleitung	1
Frühere Untersuchungen und Ergebnisse	2
A. Methode	3
I. Überblick über das Untersuchungsmaterial und Krankengut	3
II. Klinische Aufzeichnungen	3
III. Labordaten	4
a) Antibiotikasensibilitätstests	4
b) Methoden der Typisierung	4
1. Pyocintypisierung von <i>Pseudomonas</i> aeruginosa	
2. Phagentypisierung von <i>Pseudomonas</i> aeruginosa	
B. Resultate	7
I. Verteilung des untersuchten Patientenguts	7
II. Infiziertes Material	8
III. Antibiotikasensibilitätstests	10
IV. Übersicht über die typisierten <i>Pseudomonas</i> aeruginosa Stämme	12
a) Pyocintypen	12
b) Phagentypen	15
V. Epidemiologische Untersuchung der aufgetre- tenen Typen	18
a) Pyocintypen	18
b) Phagentypen	25
VI. Betrachtung der Sepsisfälle	33
VII. Betrachtung der ambulanten Patienten	38
VIII. Vergleich von <i>Pseudomonas</i> -Typ und Keimmaterial	40

C. Diskussion	Seite 42
I. Vergleich der Ergebnisse der Pyocin- und Phagentypisierung	42
II. Epidemiologische Betrachtung	44
III. Virulenz der Pseudomonas aeruginosa Keime	48
IV. Klinische Überlegungen	49
Zusammenfassung	51
Literaturverzeichnis	52

Über das Auftreten und die epidemiologische Verbreitung von Pseudomonas aeruginosa als Hospitalkeim, mit besonderer Betrachtung der Sepsiskeime.

(Eine Untersuchung an der Universitäts-Kinderklinik in München von Februar 1972 bis Juli 1973).

E I N L E I T U N G

Aufgabe dieser Arbeit ist es, anhand der Typisierungsmethoden von Gillies/Govan und Lindberg das epidemiologische Auftreten und Verhalten von Pseudomonas aeruginosa in der Universitäts-Kinderklinik in München zu untersuchen, verbunden mit einer Betrachtung der aufgetretenen Sepsisfälle mit Pseudomonas aeruginosa.

FRÜHERE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEB- NISSE

Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa* haben in den letzten Jahren stark zugenommen (4, 8). *Pseudomonas aeruginosa* ist zu einem der wichtigsten Erreger in Hospitalepidemien (3, 9, 24, 28) und Sepsisfällen (4, 6, 9, 10, 32) geworden. Seit der Verwendung antibiotischer Substanzen ist die Zahl der Infektionen angewachsen (4, 8, 12, 10). Dieser Keim wird beschrieben bei Wundinfektionen in chirurgischen Stationen (39), bei chronischen Harnwegsinfekten (25), bei congenitalen Defekten (6, 11). Häufig wird er in Kinderkliniken gefunden (4, 5, 12, 11); in einigen Arbeiten fand man als Ursache der Infektion das Einatmen feuchter Luft (17, 19, 31) und die Verwendung infizierten Wassers (32).

Für epidemiologische Studien zur Identifikation der *Pseudomonas aeruginosa* Stämme wurden verschiedene Typisierungsmethoden entwickelt (1, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 26).

M E T H O D E

In dieser Untersuchung wurden die *Pseudomonas aeruginosa* Keime nach den Methoden von Gillies/Govan und Lindberg typisiert. Der Zeitraum dieser Untersuchung reicht vom 2. Februar 1972 bis zum 6. Juli 1973. Die Patienten, aus deren Untersuchungsmaterial *Pseudomonas aeruginosa* Keime isoliert wurden, lagen in verschiedenen Stationen der Universitäts-Kinderklinik München. Ein Teil des Keimmaterials stammt aus der medizinischen und chirurgischen Ambulanz der Klinik von Patienten, die über längere Zeit überwacht wurden.

I. ÜBERBLICK ÜBER DAS UNTERSUCHUNGSMATERIAL UND KRANKENGUT

Es wurden nur Keime typisiert, deren Pathogenität gesichert war. Urinkulturen mit *Pseudomonas aeruginosa* wurden nur typisiert, wenn mehr als 100 000 Keime pro Milliliter Urin auftraten. Von jedem Patienten wurde die Dauer des Klinikaufenthaltes, der Tag der Keimisolierung, das Keimmaterial und die jeweilige Station, in der der Patient lag, aufgezeichnet. Mehrfache Typisierung von *Pseudomonas*-Isolierungen einzelner Patienten ermöglichten Typenvergleich bei verschiedenen Isolierungsmaterialien und Aussagen über die Beständigkeit der Typen bzw. Infektion.

II. KLINISCHE AUFZEICHNUNGEN

Das klinische Bild der Patienten wurde nach verschiedenen Gesichtspunkten ausgewertet. Es wurde versucht, neben der Diagnose, alle Patienten in folgendes Schema einzuteilen: gesund, leicht krank, mittelschwer krank, schwer krank. Diese Einteilung entspricht zwangsläufig nicht immer dem Schweregrad der Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, weil es sich bei diesem Erreger in erster Linie um einen opportunistisch pathogenen Keim handelt.

Zur Kontrolle des klinischen Verlaufs wurde der bakteriologische Befund bei Entlassung und das Behandlungsergebnis erfaßt.

Für das Behandlungsergebnis galt die Einteilung in Heilung, Defektheilung, Exitus.

Bei jedem Patienten wurden neben den Pseudomonas-Isolierungen (auch bei den nicht typisierten Stämmen), die Infektionen mit anderen Keimen mit Angabe des Keimmaterials, aus dem sie isoliert wurden, registriert.

Die Aufzeichnung der Therapie vor Einweisung ins Krankenhaus, vor allem der verordneten Antibiotika, sollte Aufschluß über einen etwaigen Zusammenhang mit dem Ausbruch der Pseudomonas-Infektion ermöglichen. Die Angaben für diesen Zweck waren in vielen Fällen leider unvollständig.

III. LABORDATEN

a) Antibiotikassensibilitätstests

Bei den isolierten Pseudomonas aeruginosa Keimen wurde ein Antibiogramm angefertigt. Folgende Antibiotika wurden getestet:

Streptomycin, Trimethoprim, Tetracyclin, Chloramphenicol, Tobramycin, Polymyxinsulfat, Nalidixinsäure, Cephalotin, Gentamycin, Carbenicillin, Neomycin, Kanamycin.

b) Methoden der Typisierung

1. Pyocintypisierung von Pseudomonas aeruginosa

Pyocine sind natürlich vorkommende antibiotische Substanzen, die von vielen Pseudomonas aeruginosa Stämmen produziert werden und hauptsächlich gegen andere Stämme dieser Spezies wirksam sind. Die Fähigkeit, Pyocin zu produzieren und die Wirkung des Pyocin auf Stämme der eigenen Spezies ist die Grundlage der Typisierung nach Gillies und Govan.

Indikator Stämme: Acht bestimmte Pseudomonas aeruginosa Stämme wurden als Standard Stämme ausgewählt. Jeder zu typisierende Pseudomonas Stamm wird auf seine Reaktion gegen diese acht Stämme getestet, ob das produzierte Pyocin des isolierten Pseudomonas

Stammes das Wachstum der Indikator Stämme hemmt oder nicht.

Kulturmedien: Als Kulturmedien für die Pseudomonas Stämme wurde "tryptone soya blood agar" (TSBA) verwendet. Andere Kulturmedien bei der Entwicklung dieser Typisierungsmethode waren "nutrient agar" (Cruickshank et al. 1960), "Mc Conkeys agar" und "Wahbas medium" (1963).

Für die Indikator Stämme wurde Infusions-Fleischbrühe als Nährmedium verwendet.

Methode: Der Pseudomonas Stamm, der typisiert werden soll, wird quer über die ganze Platte mit TSBA ausgestrichen, etwa einen Zentimeter breit. Dann wird die Platte 14 Stunden bei 32 Grad Celsius inkubiert. Das makroskopisch sichtbare Wachstum wird dann entfernt. In den Deckel der Petrischale mit dem Nährboden werden drei bis fünf Milliliter CHCl_3 gegeben und 15 Minuten lang zugedeckt, um die mikroskopischen Reste abzutöten.

Die Schale wird wieder geöffnet, das restliche CHCl_3 abgegossen und Spuren von CHCl_3 -Dampf werden von der Kultur entfernt, indem man sie ein paar Minuten in der Luft stehen läßt.

Die Kulturen der acht Indikator Stämme werden für vier bis sechs Stunden bei 37 Grad Celsius in die Nährbrühe inkubiert. Sie werden nun im rechten Winkel zum Pseudomonas Stamm, der typisiert werden soll, auf den oben genannten mit CHCl_3 behandelten Nährboden ausgestrichen; fünf Stämme auf der rechten, drei Stämme auf der linken Seite. Hierauf wird die Platte für acht bis achtzehn Stunden bei 37 Grad Celsius inkubiert.

Während der ersten Inkubationszeit des zu typisierenden Pseudomonas Stammes diffundiert das produzierte Pyocin in das Medium und richtet sich während der zweiten Inkubationszeit gegen die hinzugegebenen Indikator Stämme.

Die Hemmung des Wachstums der Indikator Stämme durch das Pyocin ergibt dann das Muster der Typisierung: positive oder negative Reaktion mit den acht Indikator Stämmen. Auf diese Weise wurden 37 verschiedene Pseudomonas aeruginosa Typen unterschieden, die von eins bis 37 durchnummeriert wurden.

Zusatz: Govan konnte den sehr häufigen Typ 1 noch weiter differenzieren. Mit weiteren fünf Indikator Stämmen war es möglich, Typ 1 in acht Untergruppen zu teilen: 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h. Die Pyocin Typisierung ergab also 45 verschiedene *Pseudomonas* Typen.

2. Phagentypisierung von *Pseudomonas aeruginosa*

Lindberg verwendete zur Entwicklung eines Systems zur Typisierung von *Pseudomonas aeruginosa* 95 Phagen, die aus allen Erdteilen gesammelt wurden. Durch die Verwendung von Phagen aus verschiedenen Erdteilen konnte er einen bestimmten Satz von Phagen entwickeln, der praktisch unbegrenzt zur Typisierung von *Pseudomonas aeruginosa* angewandt werden kann. Die Phagen stammten von Abstrichen aus Wundinfektionen, Kulturen aus Abwässern und normalem Wasser; darunter waren virulente und nicht infektiöse Erreger.

Durch Kreuzreaktion der Teststämmen und durch serologische Tests wurden die einzelnen Phagen identifiziert. Unter den ausgesuchten Phagen waren Stämme mit hochspezifischen bis zu Breitspektrum-Reaktionen.

Der Vergleich der Stämme zeigte verschiedene Gruppen von verwandten Phagen; aus jeder Gruppe wurde der spezifische Phage ausgewählt, um in den Phagensatz der Typisierung aufgenommen zu werden. Einige Phagen zeigten keine Gruppenverwandtschaft.

Auf diese Weise wurde ein Satz von 15 Phagen entwickelt, mit dem eine Typisierung von *Pseudomonas aeruginosa* durchgeführt werden konnte. 95 % der *Pseudomonas aeruginosa* Keime, die aus den verschiedensten Regionen kamen, konnten so von Lindberg typisiert werden.

Die Reaktion der Phagen mit dem *Pseudomonas aeruginosa* Stämmen wurde nach der Intensität der Phagenreaktion auf die RTD (routine test dilution) beurteilt; wenn der Typ mit RTD nicht zu bestimmen war, wurde 100 x RTD zur Typisierung verwendet. Bei Vergleich der Typen wurde zur Beurteilung der Plaques-Titer herangezogen.

R E S U L T A T E

I. VERTEILUNG DES UNTERSUCHTEN PATIENTENGUTES

Die Untersuchung enthält 210 Typisierungen von *Pseudomonas aeruginosa* Keimen, die von 115 Patienten isoliert wurden.

Tabelle 1

Verteilung des Patientengutes

Stationen	Patienten *	Isolierungen
Medizinische Ambulanz	26	69
Chirurgische Ambulanz	13	38
Intensiv-Pflegestation	25	28
Chirurgische Stationen	24	27
Säuglingsstationen	10	12
Frühgeborenen-Station	9	10
Beobachtungsstation	4	6
Herz-Station	4	4
Interne Stationen	12	15
Privat Station	1	1

* Manche Patienten sind in obiger Tabelle zweimal oder öfter aufgeführt, weil die Station gewechselt wurde und nochmals eine *Pseudomonas aeruginosa* Keimisolierung vorgenommen wurde.

Die 115 Patienten verteilen sich nach Tabelle 1 auf die verschiedenen Stationen und die beiden Ambulanzen, wobei die medizinische Ambulanz ausschließlich Patienten enthält, die im Pyelonephritis screening program überwacht wurden.

Die ambulanten Patienten sind über einen längeren Zeitraum beobachtete und kontrollierte Patienten, die in regelmäßigen Abständen auf pathogene Keime untersucht wurden. Es handelt sich bei diesen Patienten meist um chronische Harnwegsinfekte mit *Pseudomonas aeruginosa* Keimen.

Bei einigen dieser ambulanten Patienten wurden innerhalb mehrerer Monate bis zu 16 *Pseudomonas*-Isolierungen mit Typisierung durchgeführt.

II. INFIZIERTES MATERIAL

Die nachfolgende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung des pathogenen Materials, das zur Typisierung verwendet wurde.

Tabelle 2

Untersuchtes Material

Untersuchungsmaterial	Isolierungen	Prozent
Urin	132	62,1
Trachealsekret	16	7,7
Trachealkanüle	1	0,5
Rachenabstrich	9	4,4
Blut	15	7,2
Venenkatheter	8	3,9
Wundabstrich	9	4,4
Pleurapunktat	9	4,5
Liquor	2	1,0
Augenabstrich	4	1,9
Ohrenabstrich	4	1,9
Stuhl	1	0,5
	210	100 %

Das zahlenmäßige Überwiegen des Urinmaterials ist auf die regelmäßig überwachten Kinder mit chronischen Harnwegsinfekten (häufig aufgrund angeborener Nierenmißbildungen) zurückzuführen. Auf diese Weise ließen sich einige Keime über einen längeren Zeitraum verfolgen.

Pathogenes Material aus dem Respirationstrakt kam von Patienten mit Langzeitintubation, die fast alle in der Intensivpflegestation behandelt wurden.

Bei den Bacteriämien findet sich eine Häufung in der Frühgeborenen- und Säuglingsstation. Nicht aufgeführt in der Sepsisgruppe sind zwei Fälle mit nachgewiesenen Pseudomonas Keimen im Blut, weil bei diesen Patienten nicht die Blutkultur zur Typi-

sierung herangezogen wurde, sondern anderes infiziertes Material. Bei diesen Fällen ließ sich aber annehmen, daß auch die Blutkultur denselben *Pseudomonas* Stamm enthielt wie die vorausgegangene oder nachfolgende typisierte Isolierung. In einigen Fällen von positiven Blutkulturen zeigte sich nämlich eine Übereinstimmung im Typ mit Typisierungen aus anderem Keimmaterial.

III. ANTIBIOTIKASENSIBILITÄTSTESTS

Die isolierten *Pseudomonas aeruginosa* Keime der untersuchten Patienten wurden auf ihre Empfindlichkeit gegen Antibiotika getestet. Bei 31 von 210 *Pseudomonas* Isolierungen lagen keine Angaben über diese Sensibilitätstests vor. Bei 14 von diesen 31 Stämmen konnte man das Sensibilitätsergebnis durch Vergleich mit kurz vorausgehenden oder kurz nachfolgenden Sensibilitätsergebnissen, die völlig identisch waren, nachträglich feststellen.

Bei diesen 14 Fällen stimmten vorausgehende und nachfolgende Tests überein. Es ließ sich also annehmen, daß die Sensibilität bei diesen typisierten *Pseudomonas* Stämmen identisch gewesen wäre.

Da bei sehr vielen Fällen dieser Untersuchung von einzelnen Patienten mehrere *Pseudomonas* Isolierungen vorkamen - es wurden aber nicht alle typisiert -, konnte durch Vergleich festgestellt werden, daß aufeinanderfolgende Empfindlichkeitsprüfungen oft identische Resultate ergaben.

Tabelle 3

Empfindlichkeitsprüfungen

Testsubstanz	Empfindlichkeit	Prozent
Streptomycin	122	68,1
Trimethoprim	2	1,1
Tetracycline	14	7,8
Chloramphenicol	7	3,9
Tobramycin	137 *	76,5
Polymyxinsulfat	164	91,6
Nalidixinsäure	2	1,1
Cephalotin	3	1,6
Gentamycin	157 *	87,7
Carbenicillin	53	29,6
Neomycin	20	11,1
Kanamycin	5	27,9

Die Zusammenstellung beinhaltet 179 getestete Stämme; von den restlichen 31 typisierten Keimen lagen keine Tests vor.

*) Die Verschiebung der Sensibilität von Tobramycin und Gentamycin, die bei verschiedenen früheren Untersuchungen keine Unterschiede in der Sensibilität zeigten (Marget), beruht darauf, daß bei 23 positiven Gentamycintests keine Tobramycintestung durchgeführt wurde.

Die Tabelle zeigt alle vorgenommenen Sensibilitätstests. Die - wie oben erwähnt - wiederholten Resistenztests sind in den Prozentangaben nicht eingeschlossen. Die Ergebnisse dieser Kontrollen ergaben, daß das Antibiotogramm mit der Erstisolierung weitgehend übereinstimmt. Bei Polymyxinsulfat zum Beispiel lag die Empfindlichkeit bei 91,6 %; bei den Kontrollen bei Polymyxinsulfat waren

von 14 Kontrollen alle 14 empfindlich auf Polymyxinsulfat. Bei Gentamycin waren bei den Kontrollen von 14 Fällen 12 empfindlich.

IV. ÜBERSICHT ÜBER DIE TYPISIERTEN PSEUDOMONAS AERUGINOSA STÄMME

Wie früher angemerkt wurde, fanden in dieser Untersuchung zwei Typisierungsmethoden Anwendung.

a) Pyocintypen

Von den durch Gillies/Govan beschriebenen 45 verschiedenen Typen traten in der Universitäts-Kinderklinik 21 auf. Insgesamt waren es 210 Pseudomonas Keime, die zu typisieren versucht wurden. (Siehe Tabelle 4)

Tabelle 4

Pyocintypen der isolierten Keime

Anzahl der Typen			
Pyocintyp	Stationen	Ambulanz	Prozent
1	1		0,5
1a	2	1	1,0
1b	4	2	2,0
1c	26	9	12,2
1d	1		0,5
1f	16	14	7,6
1h	10	2	4,7
3	41	18	19,4
4	9	1	4,3
5	8	3	3,8
6	5		2,3
7	2		1,0
9	4	4	2,0
10	15	7	7,1
11	2		1,0
17	4	4	2,0
19	1	1	0,5
22	3	1	1,5
24	1	1	0,5
31	7	6	3,3
35	2	2	1,0
N.T.*	46	26	21,8

N.T.* (not typable): Diese *Pseudomonas aeruginosa* Keime konnten nicht typisiert werden, da sie zuwenig oder kein Pyocin produzierten.

Die Pyocin Typisierung wurde bei 210 isolierten Pseudomonas Keimen versucht. 164 Keime (78,1 %) von diesen 210 waren zu typisieren.

Die häufigsten Typen waren Typ 3 (19,4 % aller typisierten Keime), Typ 1c (12,2 %), Typ 1f (7,6 %), Typ 10 (7,1 %) und Typ 1h (4,7 %). Diese fünf Typen machen einen Anteil von über 50 % aller Stämme aus.

Bei den Hospitalkeimen, die zur Untersuchung der endemischen Verbreitung verwendet wurden, waren die häufigsten Typen Typ 3 und Typ 1c mit über 50 % aller Keime.

b) Phagentypen

Die Phagentypisierung der 210 isolierten Pseudomonas Keime ergab 62 verschiedene Typen.

Tabelle 5

Phagentypen der isolierten Keime

Nummer	Phagentyp	Anzahl der Isolierungen	Anteil der Hospitalkeime
1	31	6	5
2	C18	7	1
3	109	1	1
4	68	14	11
5	F7	3	1
6	C11	2	0
7	7	1	1
8	F7/C18	1	1
9	21/F7	1	1
10	21/31	1	1
11	21/68	5	4
12	31/73	3	2
13	68/73	1	1
14	31/C18	1	1
15	31/C11	1	0
16	68/C18	1	0
17	68/1214	1	0
18	24/68	1	0
19	24/31	1	1
20	7/M6	1	1
21	7/44	1	1
22	1214/C18	1	0
23	109/1214/C18	2	2
24	21/31/68/119X	17	2

Fortsetzung S. 16

Fortsetzung Tabelle 5

Nummer	Phagentyp	Anzahl der Isolierungen	Anzahl der Hospitalkeime
25	7/68/119X	4	1
26	31/109/352	2	2
27	31/68/F7/109	2	2
28	7/24/C18	1	1
29	24/31/68	1	1
30	68/F10/119X	2	2
31	16/21/68	1	0
32	F8/1214/C18	1	0
33	31/73/M4/C18	4	4
34	24/31/M4	3	1
35	7/73/119X/M4	4	1
36	31/68/1214/C18	1	1
37	44/119/352/1214/C18	3	2
38	352/1214/M6/C18	1	1
39	21/31/68/119X/M6	2	0
40	7/24/31/68/119X/M4	2	2
41	7/21/24/31/C11/C18	2	2
42	21/68/F7/C11	2	0
43	21/68/73/F10/M6/C18	1	0
44	7/21/F8/352	7	0
45	7/21/24/31/68/109	1	0
46	7/16/44/68/F8/1214/C18	10	1
47	7/16/21/31/44/68/F8/1214/C18	11	1
48	16/21/31/F10/1214/C18	1	1
49	21/24/31/68/119X/M4/C11	17	0
50	21/31/68/119X/C18	2	1
51	7/16/44/F8/109/352/ 1214/M4/C18	3	2
52	16/21/24/31/44/68/F8/109/ 119X/352/1214/C18	3	2
53	16/31/44/73/F8/109/352/1214/ C18	2	1

Fortsetzung S. 17

Fortsetzung Tabelle*5

Nummer	Phagentyp	Anzahl der Isolierungen	Anzahl der Hospitalkeime
54	24/44/68/109/119X/352/ 1214/M4/C11/C18	2	0
55	7/21/68/119X/M6/C21	1	0
56	7/16/21/44/68/F8/109/ 119X/352/1214/M4/C11/C18	10	0
57	7/16/21/68/F7/F8/109/ 119X/C11/C18	2	0
58	24/44/68/352/1214/C18	11	11
59	31/44/68/1214/C18	3	1
60	21/44/68/F8/109/119X/ 352/1214/C18	9	2
61	7/21/24/F7/119X/M4/C11/C18	1	1
62	21/31/44/68/109/352/M4	1	0
N.T.*		10	4

*) N.T. (Not typable): Diese *Pseudomonas aeruginosa* Keime ergaben keine typischen Phagenreaktionen.

Wie aus obiger Tabelle ersichtlich ist, war nur in wenigen Fällen eine Identifikation mit nur einem Phagen möglich; die meisten Stämme zeigten Reaktion mit mehreren Phagen. Diese Phagenmuster führten dann zur Identifizierung des Typs und zur Zuteilung in die jeweilige Gruppe. Bei Stämmen mit langem Phagenmuster gingen wir davon aus, daß bei Unterscheidung in höchstens zwei Phagenreaktionen die Typen identisch seien. Wenn eine epidemiologische Indikation dafür bestand, wurden diese Typen als "nicht zu unterscheidende Typen" bezeichnet.

Von den 62 Typen traten 41 nur jeweils einmal oder zweimal auf. Bei den meisten ambulanten Patienten wurden über einen größeren Zeitraum mehrere Typisierungen vorgenommen; diese wiederholten Typisierungen zeigten bei fast allen Patienten eine Persistenz

des Typs. Die große Anzahl der jeweiligen Typen (s.Tab.5) ist also auf einen oder zwei Patienten beschränkt.

Nur wenige Typen traten als Hospitalkeime bei verschiedenen Patienten häufiger auf. Es kristallisierten sich drei Typen heraus, die auf endemo-epidemische Verbreitung schließen ließen: Phagentyp Nummer 1, Nummer 4 und Nummer 58 (s.Tab.5). Die restlichen Typen tauchten nur sporadisch auf.

V. EPIDEMIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DER AUFGETRETENEN TYPEN

a) Pyocin Typen

In den nachfolgenden Tabellen sind die verschiedenen Pseudomonas Typen eingeteilt in diejenigen Stationen, aus denen das infizierte Material der Patienten gewonnen wurde. Nicht berücksichtigt sind die ambulanten Patienten.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Pyocintypen, die in der Intensivpflegestation isoliert wurden.

Tabelle 6

Pyocintypen in der Intensivpflegestation

Pyocintyp	Anzahl der Patienten	Anzahl der Isolierungen
1b	1	1
1c	5	5
1d	1	1
3	4	5
4	2	3
5	2	2
6	1	1
10	1	1
11	2	2
N.T.*	7	7

*, N.T.. Diese Pseudomonas aeruginosa Stämme konnten nicht typisiert werden, da sie zu wenig oder kein Pyocin produzierten.

Die Gegenüberstellung von Anzahl der Stämme und Anzahl der Patienten zeigt, daß bei zwei Typen (Typ 3 und Typ 4) das Keimmaterial von zwei Patienten je zweimal typisiert wurden. In beiden Fällen wurde der Pseudomonas Keim aus zwei verschiedenen Keimmaterialien gewonnen: bei Typ 3 Blutkultur und Pleuraabstrich; bei Typ 4 Pleuraabstrich links und Pleuraabstrich rechts. Die drei vorgekommenen Typen 4 von zwei Patienten tauchten innerhalb von 10 Tagen auf. Eine Übertragung von einem Patienten zum anderen schien deshalb möglich zu sein.

In der Intensivpflegestation war der erfaßte Zeitraum der Typisierung vom 19.2.1972 bis 26.6.1973. Auffallend ist, daß zum Beispiel Typ 3 gehäuft im Mai 1973 (dreimal), im Februar und April 1972 (zweimal) auftrat. In der restlichen Zeit im angegebenen Zeitraum trat dieser Keim nicht wieder auf.

Typ 1c, der insgesamt fünfmal isoliert wurde, trat nicht in enger chronologischer Folge auf. Die fünf Isolierungen waren jeweils mindestens eineinhalb Monate voneinander getrennt. Typ 11 wurde zweimal bei zwei verschiedenen Patienten entdeckt, und zwar in engem zeitlichen Abstand von fünf Tagen. Hier ist wieder anzunehmen, daß der Keim von einem Patienten zum anderen übertragen wurde. Das Isolierungsmaterial war in beiden Fällen das gleiche. Die restlichen Isolierungen sind chronologisch weit voneinander getrennt. Eine Übertragung ist ausgeschlossen. Ein epidemisches Auftreten ist aber nicht anzunehmen, da nicht mehrere gleiche Typen aufgetreten sind. Nur das etwas häufigere Auftreten von Typ 1c könnte auf eine Epidemie hinweisen.

Interessant für diese Studie ist in der Frühgeborenen Station nur der Pyocin Typ 10, der viermal bei vier verschiedenen Patienten auftrat (s.Tab.7).

Tabelle 7

Pyocintypen in der Frühgeborenen Station

Pyocintyp	Anzahl der Patienten	Anzahl der Isolierungen
1c	2	2
1h	1	1
7	1	2
10	4	4

Bei allen vier Patienten mit Pyocintyp 10 war das untersuchte Material Blutkultur. Der erste Stamm 10 wurde im August 1972, die nächste im November an zwei hintereinander folgenden Tagen und der letzte im Juli 1973 gefunden. Bei den zwei chronologisch sehr eng liegenden Fällen scheint eine Keimübertragung nahe zu liegen. Die restlichen Typisierungen haben wegen ihrer breiten chronologischen Streuung in dieser Hinsicht kaum Bedeutung. Eine epidemische Verbreitung von Typ 10 ist aber durchaus möglich.

In den internen Stationen traten vier verschiedene Typen auf (s. Tabelle 8).

Tabelle 8

Pyocintypen in den Internen Stationen

Pyocintyp	Anzahl der Patienten	Anzahl der Isolierungen
1c	4	5
1h	2	2
3	2	2
5	2	2
N.T.*	2	4

*) N.T.: Diese *Pseudomonas aeruginosa* Stämme konnten nicht typisiert werden, da sie zu wenig oder kein Pyocin produzierten.

Der häufigste Typ in der Internen Abteilung war Typ 1c, der fünfmal von vier verschiedenen Patienten typisiert wurde. Vier Typisierungen lagen im Dezember 1972 innerhalb von vier Tagen; zwei Patienten lagen in Station II und einer in Station I mit zwei Pseudomonasisolierungen. Der fünfte Pseudomonas Typ 1c trat im März 1973 auf Station III auf; dieser Patient kam von der chirurgischen Abteilung, wo schon etwas früher dieser Typ (1c) gefunden wurde.

Das gedrängte Erscheinen identischer Pseudomonas Typen läßt den Schluß zu, daß in dieser Abteilung, vielleicht auch in der ganzen Klinik, dieser Typ epidemisch verbreitet war.

Dies wird noch unterstützt durch die Beobachtung, daß die restlichen Typen 1c, neben denen der Internen Abteilung, in etwa derselben Zeit, Oktober 1972 bis Januar 1973, auftraten.

Das zweimalige Auftreten von Typ 5 und Typ 1h in der jeweils gleichen Station mit geringem zeitlichen Abstand läßt eher auf eine Keimübertragung unter den Patienten oder auf Übertragung durch asymptomatische Keimträger schließen.

Die Säuglingsstation zeigte kein häufigeres Auftreten eines bestimmten Keimes (s. Tabelle 9).

Tabelle 9

Pyocintypen in den Säuglingsstationen

Pyocintyp	Anzahl der Patienten	Anzahl der Isolierungen
1	1	1
1b	1	1
1c	1	1
1h	2	3
3	1	1
4	1	1
6	2	2
10	1	1
N.T.*	1	1

*) N.T.: Diese Pseudomonas Stämme konnten nicht typisiert werden, da sie zu wenig oder kein Pyocin produzierten.

Der häufigste Typ in den Säuglingsstationen I und II war der Pyocintyp 1h, der dreimal auftrat, wobei bei einem Patienten dieser Typ zweimal innerhalb von 18 Tagen aus dem Blut isoliert wurde. Der dritte Typ 1h lag einen Monat früher; auch diese Isolierung kam aus der Säuglingsstation I. Die Aufenthalte beider Patienten überschneiden sich vier Tage; in dieser Zeit wurde aber kein weiterer Pseudomonas Keim dieses Typs isoliert.

Der Pyocintyp 6 (zwei Isolierungen) trat im Abstand von drei Monaten auf. Die Hospitalisierungszeit der Patienten überschneiden sich zwar, es kam jedoch nur noch einmal, drei Tage vor der letzten Isolierung, zu einer Pseudomonas Isolierung bei diesen Patienten. Da diese aber nicht typisiert wurde, konnte nicht entschieden werden, ob Typ 6 der Erreger gewesen wäre. Da dieser Typ 6 sehr selten gefunden wurde (insgesamt fünfmal), ist eine endemo-epidemische Verbreitung nicht anzunehmen.

Pyocintyp 3 tauchte in den chirurgischen Stationen insgesamt zwölfmal bei zehn verschiedenen Patienten auf (s.Tabelle 10).

Tabelle 10

Pyocintypen in den Chirurgischen Stationen

Pyocintyp	Anzahl der Patienten	Anzahl der Isolierungen
1c	2	2
1h	1	1
3	10	12
4	1	1
5	1	1
6	2	2
10	2	2
N.T.*	4	4

*) N.T.: Diese Pseudomonas aeruginosa Stämme konnten nicht typisiert werden, da sie zu wenig oder kein Pyocin produzierten.

Pyocintyp 3 wurde in der Station Ia einmal, Ib dreimal, IIa einmal, IIb fünfmal und III zweimal gefunden. Isolierungsmaterial war sechsmal Urin (Katheterurin, Mittelstrahlurin, Spontanurin), drei Wundabstriche (einschließlich Abszeßseiter), eine Blutkultur, ein Nasenabstrich, ein Pleurapunktat. Bei Betrachtung der chronologischen Folge des Auftretens der Keime zeigt sich eine Häufung von November 1972 (viermal), Dezember 1972 (einmal) bis Februar 1973 (zweimal). Die restlichen Isolierungen des Typ 3 liegen im März 1972 (einmal), im Juni 1972 (einmal), August 1972 (einmal) und Juni 1973 (zweimal).

Von November 1972 bis Februar 1973 wurden die sieben gleichen Typen von sieben verschiedenen Patienten entnommen. In diesem Zeitraum erfolgten an diesen sieben Patienten weitere acht *Pseudomonas* Isolierungen, die jedoch nicht typisiert wurden. Es konnte also nicht untersucht werden, ob auch diese Infektionen durch Typ 3 verursacht waren. Es scheint nahezuliegen, daß gerade in diesem Zeitraum, wo so viele gleiche Typen gefunden wurden, der Typ 3 in der chirurgischen Abteilung, vor allem in Station IIb und Ib, eine Epidemie auslöste. Eine weitere Klärung sollte das Ergebnis der Phagentypisierung bringen.

Bei den restlichen identischen Typen (s.Tabelle 10), die mehr als einmal auftraten, ist der chronologische Abstand sehr groß. Übertragung durch die Patienten untereinander ist ausgeschlossen. Typ 1c und Typ 10, die je zweimal gefunden wurden, entdeckte man auch etwas öfter in verschiedenen anderen Stationen. Eine Endemie oder Epidemie gerade mit Typ 1c dürfte anzunehmen sein.

In der Beobachtungsstation konnten nur zwei Isolierungen typisiert werden, die zwei verschiedene Typen ergaben (s.Tabelle 11).

Tabelle 11

Pyocintypen in der Beobachtungsstation

Pyocintyp	Anzahl der Patienten	Anzahl der Isolierungen
3	1	1
4	1	1
N.T.*	2	4

*) N.T.: Diese *Pseudomonas aeruginosa* Stämme konnten nicht typisiert werden, da sie zu wenig oder kein Pyocin produzierten.

In der Beobachtungsstation ergaben sich keine epidemiologisch wichtigen Aspekte, da nur von zwei Isolierungen eine Typisierung möglich war. Beide Typen waren zwar relativ häufige Pyocintypen. Es ergab sich aber in diesen beiden Fällen keine epidemiologische Beziehung zu den übrigen Pyocintypen 3 und 4.

In der Herstation wurde Material von vier Patienten typisiert (s.Tabelle 12).

Tabelle 12

Pyocintypen in der Herzstation

Pyocintyp	Anzahl der Patienten	Anzahl der Isolierungen
1a	1	1
1h	1	1
4	2	2

Bemerkenswert in dieser Station ist das Auftreten des Pyocintyps 4, deren Isolierungen 15 Tage auseinander liegen. Typ 4 wurde in

der Klinik insgesamt achtmal gefunden: Intensivpflegestation dreimal, Säuglingsstation einmal, Chirurgische Abteilung einmal, Beobachtungsstation einmal, Herzstation zweimal. Diese acht Typisierungen liegen im Zeitraum vom 22.12.1972 bis 30.1.1973. Diese Dichte läßt trotz Verteilung auf verschiedene Stationen eine epidemische Verbreitung zu dieser Zeit annehmbar erscheinen. Hinzu kommt noch, daß drei Patienten gerade während dieses Zeitraums die Station wechselten: von der Internen Abteilung auf Intensivpflegestation und wieder zurück, von Säuglingsstation II auf Intensivpflegestation und wieder zurück, von Interner Abteilung auf Intensivpflegestation. Durch diese Verlegung während des Infekts ist die Möglichkeit einer Keimverschleppung innerhalb der Klinik sehr leicht gegeben. Ob die Entstehung einer fraglichen Epidemie darauf zurückzuführen ist, kann anhand des Untersuchungsmaterials nicht exakt geklärt werden.

b) Phagen Typen

Die nachfolgende Tabelle Nr. 13 zeigt die Verteilung der mit Phagen typisierten Hospitalkeime auf die verschiedenen Stationen der Klinik. Auf eine getrennte Darstellung der einzelnen Stationen konnte verzichtet werden, da sich nur bei sehr wenigen Typen Anhaltspunkte für eine größere Verbreitung, im Sinne einer Epidemie, ergaben.

Tabelle 13

Verteilung der Phagentypen auf die Stationen

Nummer des Phagen- typs	Stationen							
	Inten- siv- Pflege	Früh- gebo- renen	Inter- ne	Säug- lings	Beob- ach- tungs	Herz	Chi- rur- gische	Ins- ge- samt
1	1		1			2	1	5
2				1				1
3			1					1
4	5	3		2			1	11
5					1			1
7				1				1
9	1							1
8	1							1
10	1							1
11	1					1	2	4
12	2							2
13			1					1
14			1					1
19							1	1
20							1	1
21							1	1
23	2							2
24			2					2
25			1					1
26	2							2
27			2					2
28					1			1
29							1	1
30							2	2
33				2			2	4
34							1	1
35							1	1
36		1						1

Fortsetzung Tabelle 13

Nummer des Phagen- typs	Stationen							
	Inten- siv- Pflege	Früh- gebo- renen	Inter- ne	Säug- lings	Beob- ach- tungs	Herz	Chi- rur- gische	Ins- ge- samt
37	1						1	2
38							1	1
40							2	2
41							2	2
46				1				1
47	1							1
48				1				1
50				1				1
51	2							2
52							2	2
53							1	1
58	1	5		2	1	1	1	11
59	1							1
60			2					2
61			1					1
N.T.	1	1			1		1	4

Diese 89 Pseudomonaskeime sind echte Hospitalkeime; d.h. sie wurden nicht vor dem dritten Tag nach Aufnahme in das Krankenhaus isoliert.

Wie die Tabelle zeigt, sind die meisten Typen nur als einzelne Keime oder bei zwei Isolierungen aufgetreten. Die meisten Pseudomonas Keime wurden in der Intensivpflegestation (22) und in der Chirurgischen Abteilung (25) isoliert. Bei dieser großen Anzahl in relativ kurzer Zeit zeigte sich, außer Phagentyp 68 (Nr. 4, s. Tabelle 5) in der Intensivpflegestation keine Häufung eines Types.

In sieben Fällen traten Keime jeweils zweimal bei verschiedenen Patienten auf. In fünf dieser sieben Fälle folgten die Isolierungen zeitlich eng aufeinander, so daß eine Übertragung von Patient zu Patient anzunehmen war, da sich die Hospitalisierungszeiten der Patienten überschneiden und auch die Station dieselbe war.

Phagentyp 109/1214/C18 (Nummer 23) trat in der Intensivpflegestation bei zwei Patienten im Abstand von vier Wochen auf. Phagentyp 7/16/44/F8/109/352/1214/M4/C18 (Nummer 51) wurde bei zwei verschiedenen Patienten in der Intensivpflegestation am gleichen Tag isoliert, kam aber sonst nicht mehr vor. Auch bei einige Tage früher oder später vorgenommenen Isolierungen traten andere Typen auf. Phagentyp 16/21/24/31/44/68/F8/109/119X/352/1214/C18 (Nummer 52) trat in der Chirurgischen Station I bei zwei Patienten auf, mit sechs Wochen Abstand. In beiden Fällen war Pleurapunktat das Isolierungsmaterial. Bei einem dieser Patienten wurden innerhalb von 14 Tagen bei drei Pleurapunktionen *Pseudomonas* Keime gefunden, die zwar nicht typisiert wurden, wahrscheinlich aber vom selben Typ waren. Eine weitere Verbreitung dieses Types konnte nicht entdeckt werden; dieser Typ wurde bei folgenden Typisierungen nicht mehr gefunden.

Phagentyp 7/24/31/68/119X/M4 (Nummer 40) tritt in der chirurgischen Station IIb in eineinhalb-monatigem Abstand bei zwei Patienten auf. Die Hospitalisierung überschneidet sich hier nicht, da ein Patient von der Chirurgie in die Säuglingsabteilung verlegt wurde. Hier konnte der Typ nicht wieder gefunden werden. Bei Phagentyp 68/F10/119X (Nummer 30) und Phagentyp 44/119/352/1214/C18 (Nummer 37), die je zweimal bei zwei verschiedenen Patienten isoliert wurden, sind die Zeitabstände der Isolierung über ein Jahr.

Es ist anzunehmen, daß zufällig identische Typen aufgetreten sind, da eine endemische Verbreitung oder Kontakt der betroffenen Patienten ausgeschlossen sind.

In obiger Tabelle erscheint Phagentyp 31 (Nummer 1) fünfmal, je einmal in der Intensivpflegestation, Interner Station II, Chirurgie I und zweimal in der Herzstation. Der Zeitraum dieser fünf Isolierungen reicht von August 1972 bis Januar 1973 mit einer

Isolierung in jedem Monat. Zusätzlich tritt dieser Typ in dieser Zeit in der chirurgischen Ambulanz bei einem Patienten mit congenitaler Nierenmißbildung im Urin auf. Die Keimmaterialien der anderen fünf Patienten waren zweimal Urin, einmal Liquor und zweimal Trachealsekret.

Bei den vier Isolierungen des Phagentyps 21/68 (Nummer 11) war das Keimmaterial von zwei Patienten; einer lag in der Chirurgischen Station IIb, der andere in der Intensivstation, von der er in die Herzstation verlegt wurde, wo bei diesem Patienten noch einmal Typ 21/68 isoliert wurde.

Phagentyp 31/73/M4/C18 (Nummer 33) entdeckte man bei drei Patienten in vier Isolierungen: im März 1973 in der Säuglingsstation bei zwei Patienten und im Juni 1973 bei einem Patienten in der Chirurgischen Station III mit zwei Isolierungen. Das häufige Auftreten dieses Typs in relativ kurzen Zeitabständen ist zwar auffallend, aber dieser Typ trat im überwachten Zeitraum nicht wieder auf.

Zusammenfassend ließ sich für die Keime mit Phagentyp Nummer 1, 11 und 33 zwar ein relativ häufigeres Auftreten feststellen, eine signifikante Aussage, hinsichtlich einer Endemie oder Epidemie, war daraus aber noch nicht abzuleiten. Zudem waren die Isolierungen bei Phagentyp 21/68 von nur zwei Patienten und bei Phagentyp 31/73/M4/C18 von drei Patienten.

Phagentyp 68 erscheint als Hospitalkeim elfmal in vier Stationen: Intensivpflegestation fünf, Frühgeborenen Abteilung drei, Säuglings-Abteilung zwei und Chirurgische Station II eine Isolierung.

Tabelle 14

Chronologische Betrachtung von Phagentyp 68

Zeitraum der Isolierungen	Stationen			
	Intensiv	Frühgeborenen	Säuglinge	Chirurgie
März 1972	2			
April			1	
Mai				
Juni				
Juli		1		
August				
September				
Oktober	1			
November				
Dezember			1	
Januar 1973				1
Februar	1			
März	1			
April		2		

Die chronologische Betrachtung (s.Tabelle 14) zeigt eine Häufung im März/April 1972 und Dezember 1972 bis April 1973. Dazwischen lagen Isolierungen im Juli 1972 und Oktober 1972. Die relativ große Anzahl dieses Pseudomonas Types wird noch ergänzt durch drei Isolierungen aus der chirurgischen und medizinischen Ambulanz. Auch diese liegen zu Zeitpunkten vermehrten Auftretens in der Klinik, im März und im Februar 1972. Beide Patienten waren kurze Zeit vorher stationär in der Klinik gewesen. Ein Patient zeigte während des stationären Aufenthaltes einen chronischen

Harnwegsinfekt mit *Pseudomonas aeruginosa* mit sieben Isolierungen von November 1971 bis Februar 1972. Erst die letzte Isolierung im März 1972 wurde typisiert, und zwar nach Entlassung, in der ambulanten Überwachung.

Dieser Typ gab Anhaltspunkte dafür, daß er in der Klinik zu einem endemischen Hospitalkeim geworden war. Die Ausgangsquelle könnte die Intensivstation gewesen sein, da in dieser Station fünf Infektionsfälle waren. Eine Keimverschleppung durch Verlegung von Patienten könnte möglich gewesen sein, da ein Patient zum Zeitpunkt der Infektion in die Säuglingsstation wechselte, wo kurze Zeit später ebenfalls dieser Typ bei einem anderen Patienten gefunden wurde.

Phagentyp 22/44/68/352/1214/C18 (Nummer 58) wurde als Hospitalkeim elfmal in sechs verschiedenen Stationen gefunden (s.Tabelle 15).

Tabelle 15

Verteilung des Phagentyp 22/44/68/352/1214/C18
(Nummer 58) in den Klinikstationen

Zeitraum der Iso- lierungen	Stationen					
	Frühge- borene	Inten- siv- Pflege	Säug- linge	Beobach- tung	Chirurgie	Herz
August 1972	1					
September						
Oktober		1				
November	2					
Dezember	1		2			1
Januar 1973						
Februar				1		
März						
April						
Mai						
Juni						
Juli					1	

Am häufigsten war der Phagentyp 22/44/68/352/1214/C18 (Nummer 58) in der Frühgeborenenstation (fünfmal), wobei er viermal aus Blutkulturen typisiert wurde. Vier Typisierungen wurden in kurzen Zeitabständen durchgeführt: 16.8.1972, 17.11.1972, 18.11.1972, 18.12.1972. Die fünfte Typisierung war im Juli 1973. Gerade zu dieser Zeit wurde dieser Typ auch bei einem Patienten in der Chirurgischen Abteilung gefunden. Die restlichen Typisierungen waren am 27.10.1972 in der Intensivstation, am 3.12. und 21.12. 1972 in der Säuglingsstation, am 14.12.1972 in der Herzstation und am 21.2.1973 in der Beobachtungsstation. Bei letzterem Patienten in der Beobachtungsstation wurden weitere Pseudomonas Keime aus Sputum und Rachenabstrich isoliert, im Oktober 1972 und Februar/März 1973. Typisiert wurde nur noch der Keim vom März 1973. Das Phagenmuster zeigte zwar Reaktion mit den Phagen 44 und C18, die zum Phagenmuster Typ Nummer 58 gehören, mit den restlichen Phagen 353, 24 und 1214 reagierte er aber nicht; deshalb wurde dieser Keim als nicht identisch angesehen.

Bemerkenswert an diesem Phagentyp 24/44/68/352/1214/C18 (Nummer 58) ist die Betrachtung des Isolierungsmaterials. Siebenmal waren es Blutkulturen, einmal ein Venenkatheter, ein Nasenabstrich, ein Sputum und eine Urinkultur. Auf die Bedeutung dieses Typs für die Sepsispatienten wird später noch eingegangen.

Die Pyocintypisierung ließ bei Typ 3 eine epidemische Ausbreitung in den chirurgischen Stationen erwarten (s. Seite 23). Typ 3 wurde dort bei zwölf Isolierungen gefunden. Durch die Phagentypisierung wurde aber nachgewiesen, daß diese zwölf gleichen Pseudomonas Keime neun verschiedene Phagentypen ergaben, die in ihrer Spezifität sehr unterschiedlich waren.

Als epidemische Erreger kommen nach der Phagentypisierung nur Typ 68 (Nummer 4) und Typ 24/44/68/352/1214/C18 (Nummer 58) in Frage. Phagentyp 68 (Nummer 4) und Typ 24/44/68/352/1214/C18 (Nummer 58) traten jeweils ungefähr ein Jahr lang bei elf Patienten auf, mit einem Gipfel an Isolierungen im Winter 1972/1973. Die breite Streuung auf mehrere Stationen spricht eindeutig dafür, daß diese Typen endemisch im ganzen Haus verbreitet waren. Ob größere Infektiosität im Vergleich zu anderen Typen dies begünstigte, ließ sich nicht nachweisen. Typ 22/44/68/352/1214/C18 (Nummer 58) war sicherlich

wesentlich virulenter als andere Keime; er wurde als häufigster Sepsiserreger entdeckt. Auch Phagentyp 68 (Nummer 4) wurde in zwei Fällen aus Blutkulturen isoliert.

VI. BETRACHTUNG DER SEPSISFÄLLE

Von den 210 typisierten *Pseudomonas* Keimen waren 15 aus Blutkulturen isoliert worden. Außer Phagentyp 24/44/68/352/1214/C18 (Nummer 58) zeigte kein Typ eine Prädisposition für ein bestimmtes Keimmaterial. Dieser trat in der Untersuchung insgesamt elf mal auf, davon siebenmal in Blutkulturen. Dazu kommt noch ein Fall, bei dem Typ 24/44/68/352/1214/C18 (Nummer 58) aus einem Venenkatheterabstrich gewonnen wurde. Die restlichen acht Sepsisfälle waren durch folgende Typen verursacht: Typ 68 (Nummer 4) zweimal und je einmal Typ 21/F7 (Nummer 9), 7/M6 (Nummer 20), 31/109/352 (Nummer 26), 31/73 (Nummer 12), 31/68/1214/C18 (Nummer 36) und ein *Pseudomonas*stamm, der nicht typisiert werden konnte. Außer Typ 68 (Nummer 4) und Typ 24/44/68/352/1214/C18 (Nummer 58) waren alle nur einmal aufgetreten.

Tabelle 16

Verteilung der Sepsiskeime

Nummer des Phagentyps	Stationen			
	Intensiv	Säuglinge	Frühgeborene	Chirurgie
4	1		1	
9	1			
12	1			
20				1
26	1			
36			1	
58	1	2	4	
N.T.*			1	

*) N.T.: Diese *Pseudomonas aeruginosa* Keime konnten mit Phagen nicht typisiert werden.

Wie die Tabelle zeigt, waren in der Frühgeborenenstation mit sieben Patienten die häufigsten Sepsisfälle. Der dominierende Typ war, wie im vorigen Abschnitt besprochen, Typ 24/44/68/352/1214/C18 (Nummer 58) mit vier Isolierungen. Die eindeutige Prädisposition, die dieser Typ für Blutkulturen zeigte, wurde durch drei weitere Isolierungen aus Blutkulturen in der Intensivstation und in der Säuglingsstation (zwei Isolierungen) unterstrichen. Bei dem Patienten in der Säuglingsstation wurde Typ 24/44/68/352/1214/C18 (Nummer 58) aus zwei Blutkulturen in 15tägigem Abstand isoliert.

Typ 68 (Nummer 4) erschien in zwei verschiedenen Stationen als Sepsiserreger: Intensivstation und Frühgeborenenstation. Dieser sehr häufige Typ wurde neben den zwei Sepsisfällen aus den verschiedensten Keimmaterialien isoliert. Es war aber, wie bei Typ 24/44/68/352/1214/C18 (Nummer 58) auch bei diesem Typ erhöhte Virulenz anzunehmen.

Die restlichen Sepsiserreger waren alle nur einzeln aufgetretene Typen mit eindeutig eigenständigem Phagenmuster, die keine Ähnlichkeit mit anderen Typen und auch nicht untereinander zeigten. Das häufigere Vorkommen der Sepsisfälle in der Intensivstation und in der Frühgeborenenstation ist darauf zurückzuführen, daß gefährdete Patienten zur besseren Überwachung und Pflege in diese Stationen verlegt wurden.

Epidemiologische und klinische Beobachtungen bei Sepsisfällen

Alle Patienten mit Pseudomonassepsis hatten schwer reduzierten Gesundheitszustand, der das Entstehen einer Sepsis begünstigt. Viele Autoren (4, 6, 10, 16) berichten über Sepsisausbruch bei reduziertem, endogenem Abwehrmechanismus, der aus verschiedensten Gründen hervorgerufen sein kann. Curtin und Forkner (6, 10) sahen vor allem Neugeborene und Säuglinge mit nicht vollausgereiftem Abwehrmechanismus als prädisponierte Patienten an.

Tabelle 17

Klinische Bemerkungen zu den Sepsiskeimen

Nummer des Phagen- typs	Diagnose	Alter	Über- lebens- Dauer	Antibiotika	andere Sep- siskeime
4	Vitium c. congenit.	8 Tg.	16 Tg.	Gentamycin	Streptok. Pseud.n. 4 Tagen
9	Neugeb. Asphyxie	20 Tg.	6 Tg.	Cephalotin	-
20	Lues	12 Tg.	1 Tg.	Penicillin	-
26	congen. Larynx Stenose	7 Tg.	1 Tg.	Cephalotin	Staph.v. 5 Tg.E.coli
12	Vitium c. congenit.	76 Tg.	1 Tg.	Penicillin Cephalotin Gentamycin	-
4	untergew. Neugeb. 40 SSW	2 Tg.	über- lebt	-	-
36	Frühgeb.	22 Tg.	1 Tg.	Carbenicillin Gentamycin Cephalotin Tobramycin	Klebsi- ella v. 10 Tg.
58	Hydroceph.	30 Tg.	18 Tg.	Cephalotin Penicillin Chloramph.	Pseud.n. 18 Tg.
58	Neugeb. Asphyxie	7 Tg.	1 Tg.	Cephalotin Gentamycin	Klebsiella Streptok. v.3 Tg. Klebsiella "-"
58	Frühgeb.	4 Tg.	über- lebt	-	-
58	Frühgeb.	4 Tg.	6 Tg.	-	-
58	Frühgeb.	6 Tg.	1 Tg.	-	-
58	Frühgeb.	7 Tg.	1 Tg.	Cephalotin Colistin	Serratia
N.T.*	Frühgeb.	2 Tg.	1 Tg.	-	-

*) N.T.: Diese Pseudomonas aeruginosa Keime konnten mit Phagen nicht typisiert werden.

Das durchschnittliche Alter unserer Sepsispatienten war 14 Tage (siehe Tabelle). Der älteste Patient war bei Beginn der Sepsis 76 Tage, der jüngste zwei Tage alt. Sieben Patienten waren Frühgeborene, die im Inkubator lagen, einer war ein untergewichtiges Neugeborenes nach 40 Schwangerschaftswochen. Vier Patienten hatten congenitale Defekte, ein Patient wurde wegen congenitaler Lues behandelt. Die restlichen zwei Patienten lagen wegen Neugeborenen Asphyxie in der Klinik. Curtin (6) beschreibt 13 Fälle von Sepsistentstehung bei congenitalen Defekten und betont die Bedeutung dieser Defekte für einen Sepsisausbruch.

In allen Fällen lag eine Abwehrschwäche der Patienten als auslösender Faktor der Sepsis vor. Zu dieser Prädisposition kommt bei zehn Patienten eine mehr oder weniger langdauernde Vorbehandlung mit Antibiotika. Untersuchungen von Asay, Curtin, Forkner, Garrard, Geppert (4, 6, 10, 11, 12) zeigten, daß durch Antibiotikavorbehandlung das Entstehen einer Sepsis begünstigt wird. Vor allem die prophylaktische Verordnung von Antibiotika bei Frühgeborenen kann zu einer Sepsis führen (Curtin, Forkner, 6, 10). Die Neugeborenen in dieser Untersuchung wurden nicht prophylaktisch, sondern wegen eines Infektes, sowohl *Pseudomonas aeruginosa* wie auch *Klebsiella* und *Serratia*, behandelt. Die zwei Patienten, die die Sepsis überlebten, wurden beide vor Ausbruch der Sepsis nicht antibiotisch behandelt. Eine statistische Aussage, ob dies die Überlebenschancen begünstigte, ließ sich aus diesen zwei Fällen nicht ableiten.

Bei sechs Patienten wurden neben *Pseudomonas* noch andere Sepsis-keime isoliert. In drei Fällen ging der *Pseudomonas* Sepsis eine Sepsis mit hämolysierenden Staphylokokken, *Klebsiella*, *Klebsiella* und Streptokokken voraus. In vier Fällen wurden neben *Pseudomonas* gleichzeitig noch andere Keime isoliert: Streptokokken, *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*.

Curtin (6) beschreibt 22 solcher Fälle von Mischinfektionen. Er fand als häufigste Keime Staphylokokken, Colibakterien und Enterokokken.

Bei den zwei Patienten dieser Untersuchung mit der längsten Überlebensdauer - einmal 16 Tage, einmal 18 Tage - entwickelte sich nach vier beziehungsweise achtzehn Tagen eine neue Sepsis mit *Pseudomonas*. Der Patient mit 18-tägiger Überlebensdauer verstarb am Tag der zweiten Isolierung. Der andere Patient lebte nach der zweiten *Pseudomonas* Sepsis noch zwölf Tage.

Bis auf drei Fälle war die Überlebensdauer nach Ausbruch der Sepsis nicht länger als einen Tag (mit Ausnahme der zwei Patienten mit *Restitutio*). Zwei Patienten überlebten je sechs Tage, einer zwölf Tage. Bei den zwei Patienten mit nachfolgender zweiter *Pseudomonas* Sepsis (s. vorhergehender Abschnitt), wurde die Überlebensdauer nach der zweiten Sepsis berechnet. Forkner (10) schreibt, 22 von 23 Sepsisfällen mit *Pseudomonas* hätten mit Exitus der Patienten geendet. Die mittlere Überlebensdauer dieser Patienten nach positiver Blutkultur hätte vier Tage betragen. Rabin (29) errechnete bei seiner Untersuchung ebenfalls eine mittlere Überlebensdauer von vier Tagen.

Über die Eintrittspforte der *Pseudomonas* Keime ins Blut ließ sich nur in zwei Fällen eine Aussage machen. Bei drei Patienten wurde vor der positiven Blutkultur anderes Infektionsmaterial gefunden: Liquor mit *Klebsiella*, Trachealsekret mit hämolysierenden *Staphylokokken* und *Pseudomonas aeruginosa* (gleicher Typ wie aus der Blutkultur), Wundabstrich und Pleurapunktat mit *Pseudomonas aeruginosa* (gleicher Typ wie aus der Blutkultur). Die Übereinstimmung im Phagentyp bei Blutkultur und Trachealsekret bzw. Pleurapunktat (hier auch Übereinstimmung im Pyocintyp) schien zu beweisen, daß es zur Entstehung der Sepsis durch den infizierten Primärherd gekommen war. Die Isolierung des *Pseudomonas* Stammes aus den oben genannten Keimmaterialien erfolgte jeweils kurz vor Ausbruch der Sepsis: einen Tag vorher bzw. am gleichen Tag. Bei einem Patienten wurde fünf Tage nach positiver Blutkultur derselbe Phagentyp und Pyocintyp im Ohrabstrich gefunden. Vor der Blutkultur wurde kein infiziertes Material gefunden.

Es stimmten also in den genannten Fällen der Keim der Blutkultur mit Keimen aus anderen Kulturen desselben Patienten überein. Der Fall mit zweimaliger Typisierung von Sepsiskeimen bei einem Patienten zeigte, daß der Sepsiserreger nicht wechselte. Dies stimmt überein mit größeren Untersuchungen von Graber und Rabin (16, 29), die in allen Fällen von wiederholter Sepsis keinen Typwechsel feststellten.

VII. BETRACHTUNG DER AMBULANTEN PATIENTEN

39 Patienten mit 107 typisierten Pseudomonas Keimen kamen aus der medizinischen oder chirurgischen Ambulanz. Alle 107 typisierten Pseudomonas Keime wurden aus Urinkulturen isoliert, die mehr als 100.000 Keime pro Milliliter Urin enthielten. Alle Patienten wurden wegen chronischen Harnwegsinfekten ambulant überwacht. Die Pseudomonas Keime wurden regelmäßig typisiert, so daß sich beurteilen ließ, ob der Phagentyp bzw. Pyocintyp gleichblieb oder sich änderte. Ursache der chronischen Harnwegsinfekte waren congenitale Nierenmißbildungen, neurogene Blasen aufgrund cerebraler Schäden (Meningomyelocele oder Spina bifida), Hypospadie und Stenosen der ableitenden Harnwege, also Leiden, die auch die Immunabwehr behindern. Alle Patienten wurden über längere Zeit antibiotisch behandelt.

Tabelle 18

Zusammenstellung der häufigsten Keime von ambulanten Patienten

Phagentyp	Anzahl der Keime	Patienten			
		1	2	3	4
45	7	7			
47	9	6	2	1	
50	17	16	1		
58	10	6	3	1	
62	8	6	2		
24	16	7	3	5	1

Auf einen Vergleich aller Keime der ambulanten Patienten wurde verzichtet. Die Tabelle 18 zeigt nur die häufigsten Typen, die bei den ambulanten Patienten gefunden wurden.

Die Tabelle zeigt, daß die Häufigkeit dieser Keime auf mehrfache Typisierung einzelner Patienten zurückzuführen war. Von allen 39 ambulanten Patienten wurden außer acht alle mehrfach typisiert, von zwei- bis sechzehnmal. Neun der mehrfach typisierten Patienten zeigten bei Wiederholung eine Änderung im Typ. In diesen neun Fällen lagen nur jeweils zwei Typisierungen vor, die bis zu einem Jahr voneinander getrennt waren. Zweimal wurden die zwei verschiedenen Typen aus derselben Kultur typisiert, d.h., daß zwei verschiedene *Pseudomonas* Keime in einer Kultur waren.

In 22 Fällen waren die mehrfachen Typisierungen jedes Patienten identisch. Wie vorherige Tabelle zeigt, wurden bis zu 16 Typisierungen je Patient durchgeführt. Gerade diese Patienten mit sehr vielen Typisierungen zeigten, daß der jeweilige *Pseudomonas*typ über längere Zeit sich nicht veränderte. Dies stimmt überein mit den Beobachtungen von Gould und Postic (15, 25), die diese Beständigkeit im Typ ebenfalls feststellten. In den neun Fällen, in denen sich der Typ änderte, war der Zeitabstand der Isolierungen sehr groß; eine exakte Beobachtung der Typen war deshalb nicht möglich.

Es ist bemerkenswert, daß die größte Anzahl dieser Typen sehr unspezifisch mit den Phagen reagierte. Phagentyp Nummer 56 z.B. reagierte mit 13 Phagen. Am ausgeprägtesten war diese Unspezifität bei den Keimen der chirurgischen Ambulanz. Vielleicht war dies durch das Keimmaterial (Urin) bedingt.

Der epidemiologische Aspekt, daß z.B. Phagentyp Nummer 24 bei vier verschiedenen Patienten der medizinischen Ambulanz gefunden wurde, war nicht exakt zu beurteilen. Alle Urinkulturen der ambulanten Patienten waren Spontanurine oder Mittelstrahlurine. Es konnte aber nicht ausgeschlossen werden, daß es durch frühere Katheterisierung, Cystoskopie (chirurgische Ambulanz) oder andere Manipula-

tionen zu einer Infizierung in der Ambulanz kam. Einige Patienten waren früher schon stationär gewesen; Hierbei konnte eine Infektion stattgefunden haben.

VIII. VERGLEICH VON PSEUDOMONAS TYP UND KEIMMATERIAL

Bei den häufiger aufgetretenen Typen stellte sich die Frage, ob sie bevorzugt aus einem Keimmaterial isoliert wurden. Um dies zu beurteilen, wurden Keimmaterial und häufigere Keime gegenübergestellt.

Tabelle 19

Gegenüberstellung von häufigen Typen und Keimmaterial

Nummer des Phagen- typs	Respi- rations- Trakt	Blut	Urin	Liquor	Pleura- punktat	Venen- Kathe- ter	Ohr	Son- stige
1	2		3	1				
2			5			1		1
4	3	2	5	1	1	1	2	
11			3		1			1
24			17 ^a					
44			7 ^b					
46	1		9 ^c					
49			17 ^e					
56			10 ^d					
58	2	7	1			1		
60	1		8 ^f					

- a) Vier Patienten
- b) Zwei Patienten
- c) Zwei Patienten
- d) Drei Patienten
- e) Zwei Patienten
- f) Zwei Patienten

Die Tabelle zeigt eine fast ausschließliche Isolierung der Phagen-Typen mit Nummer 24, 44, 46, 49, 56 und 60 aus Urinkulturen. Durch diese Typen waren über 50 % aller Harnwegsinfekte der ambulanten Patienten verursacht. Die große Anzahl der Isolierungen beschränkte sich aber nur auf wenige Patienten. Wie im Abschnitt VII ausgeführt wurde, waren pro Patient mehrere Isolierungen typisiert worden, die sich zum größten Teil im Typ nicht änderten. Diese Wiederholungen verschieben das Verhältnis zu den anderen Typen der Tabelle, die pro Patient nur einmal auftraten. Es war aber nicht auszuschließen, daß diese Typen, wie auch Typ C18 (Nummer 2) in erster Linie Harnwegsinfekte verursachten.

Typ 68 (Nummer 4) wurde aus sieben verschiedenen Keimmaterialien isoliert; diese weite Streuung dürfte ein weiteres Indiz für eine epidemische Verbreitung in der Klinik sein.

Bemerkenswert war die Betrachtung des Keimmaterials von Typ 24/44/68/352/1214/C18 (Nummer 58). Er war der häufigste Erreger, der aus Blutkulturen isoliert wurde (50 % aller Sepsisfälle). Er wurde elfmal gefunden, davon siebenmal in Blutkulturen. Die Isolierung aus einem Venenkatheterabstrich mußte ebenfalls in Beziehung zu Blutkulturen gesehen werden, obwohl in diesem Fall keine Isolierung aus einer Blutkultur gewonnen wurde. Graber und Rabin (16, 28) fanden in getrennten Untersuchungen einen dominierenden Typ bei Sepsispatienten, der untereinander bei gleicher Typisierungsmethode sogar im Phagenmuster übereinstimmte, ebenso Postic und Adler (25, 3), die jedoch mit anderen Typisierungsmethoden arbeiteten.

Wenn man von den häufigen Erregern der Harnwegsinfekte absieht, läßt sich in Übereinstimmung mit den genannten Autoren feststellen, daß außer dem Sepsiserreger kein anderer Keim eindeutig eine spezifische Prädilektion für ein Keimmaterial zeigte.

D I S K U S S I O N

Vorbemerkung

Im Zeitraum vom 2. Februar 1972 bis 6. Juli 1973 wurde das Auftreten und die Verteilung von *Pseudomonas aeruginosa* Keimen in der Klinik und in der Ambulanz beobachtet. Durch die Typisierung der Keime nach den Methoden von Gillies/Govan und Lindberg war es möglich, das epidemiologische Auftreten zu verfolgen. Aus einer großen Anzahl von *Pseudomonas* Isolierungen in eineinhalb Jahren wurden 210 typisiert. Das Keimmaterial war von 115 Patienten.

I. VERGLEICH DER ERGEBNISSE DER PYOCIN- UND PHAGENTYPISIERUNG

Wie schon erwähnt, wurden 21 verschiedene Pyocintypen und 62 Phagentypen gefunden. Mit der Pyocinmethode konnten 46 *Pseudomonas aeruginosa* Keime nicht typisiert werden, mit der Phagenmethode zehn. Von den 45 von Gillies/Govan mit der Pyocinmethode typisierten Stämmen konnten in dieser Untersuchung 21 gefunden werden. Die Phagenmethode brachte eine wesentlich größere Anzahl von Typen (62), da sich durch einen Typisierungssatz von 20 Phagen eine größere Unterscheidungsmöglichkeit der Keime ergab.

Wie viele Autoren beschreiben (z.B. Adler, Finland) konnte auch in dieser Untersuchung keine Beziehung zwischen Pyocintyp und Phagentyp festgestellt werden. Eine Ausnahme war vielleicht der Phagentyp 24/44/68/352/1214/C18. Die elf isolierten Keime korrespondierten zum Teil auch im Pyocintyp. Fünfmal wurde Pyocintyp 10 gefunden, viermal Typ 1h, zweimal war eine Pyocintypisierung nicht möglich.

Sehr viele Beispiele zeigten, daß identische Phagentypen im Pyocintyp nicht übereinstimmten: z.B. teilten sich die 14 Phagentypen 68 in dieser Untersuchung in folgende Pyocintypen auf: 1b, 1c, 4, 5, 7, 11. Andererseits waren identische Pyocintypen im Phagentyp nicht gleich. Das Beispiel der Chirurgischen

Abteilung zeigte dies ganz offensichtlich. Die zwölf Pyocintypen 3 ergaben bei der Phagentypisierung neun verschiedene Keime: Typ 21/68, 7/16, 7/44, 68/F10/119X, 31/73/M4/C18, 24/31/M4, 7/73/119X/M4, 7/24/31/68/119X/M4, 7/21/24/31/C11/C18. Die nach der Pyocintypisierung erwartete Endemie konnte durch das Ergebnis der Phagentypisierung nicht bestätigt werden.

Bei insgesamt 38 Patienten lagen mehrere Typisierungen von verschiedenen Keimmaterialien vor. Dabei blieb bei diesen mehrmaligen Typisierungen der Phagentyp 25mal gleich. In zwölf Fällen änderte sich der Phagentyp, wobei bei acht Patienten der Abstand der Isolierungen größer als vier Monate war. Bei einer Wiederholung war eine Typisierung nicht möglich.

Bei der Pyocintypisierung waren dagegen nur in 16 Fällen die Wiederholungen gleich; in 7 Fällen war eine Wiederholung der Typisierung ohne Ergebnis.

14 Patienten zeigten bei wiederholten Typisierungen sowohl im Phagentyp wie im Pyocintyp keinen Wechsel.

Es schien gerechtfertigt, den Ergebnissen der Phagenmethode gegenüber der Pyocinmethode den Vorzug zu geben.

1. Die größere Spezifität bot eine bessere Differenzierung der *Pseudomonas* Keime (s. Chirurgie).
2. Die Ergebnisse der wiederholten Typisierungen einzelner Patienten sprachen für größere Stabilität und Genauigkeit.
3. Mit der Phagentypisierung konnten mehr *Pseudomonas aeruginosa* Keime typisiert werden (95,2 %) als mit der Pyocinmethode (78,1 %).

II. EPIDEMIOLOGISCHE BETRACHTUNG

Durch die Phagentypisierung konnten 62 verschiedene *Pseudomonas aeruginosa* Keime differenziert werden. Schon die große Anzahl von verschiedenen Typen ließ eine Epidemie größeren Ausmaßes nicht erwarten. Zwar waren die *Pseudomonas* Keime zu 86,4 % echte Hospitalkeime, es fanden sich aber keine eindeutig dominierenden Typen. Eine Untersuchung im Boston City Hospital (2) zeigte, daß *Pseudomonas aeruginosa* der häufigste Hospitalkeim geworden ist; nur in 3 % verursachte dieser Keim außerhalb des Hospitals Infekte. Ähnlich war es auch in dieser Untersuchung. Die Patienten der Ambulanz nahmen eine Sonderstellung ein. Es konnte nicht exakt geklärt werden, wie es zur Infektion kam. Viele Patienten waren hospitalisiert; eine Infektion während des Klinikaufenthaltes war durchaus möglich. Die Anomalien dieser Patienten begünstigten den chronischen Verlauf dieser Infektionen. Auch eine Infektion in der Ambulanz war nicht auszuschließen, worauf früher schon hingewiesen wurde.

In einigen Fällen traten gleiche Typen bei zwei oder drei Patienten gleichzeitig oder in mehr oder weniger großen Abständen auf (Tabelle 13 zeigt solche Fälle). Hier war nicht eine epidemische Verbreitung des Typs anzunehmen, sondern der jeweilige Typ, der nachweislich ein Hospitalkeim war, konnte direkt von einem Patienten zum anderen oder auch durch asymptomatische Keimüberträger verbreitet worden sein. Curtin deutete auf diese Möglichkeit von Keimübertragung hin (6). Beispiele hierfür waren die Phagentypen mit Nummer 23, 33, 34, 40, 41, 51, 52, 59. Der jeweilige Typ taucht bei zwei oder drei Patienten mit meistens geringem Zeitabstand, manchmal in der gleichen Station, auf. Bei Phagentyp Nummer 30, 39, 42 lagen die Typisierungen zeitlich so weit auseinander, daß eine Übertragung durch die Patienten untereinander ausgeschlossen war. Die Isolierungen kamen aber jeweils aus derselben Station. Ein Überträger konnte nicht entdeckt werden. McLeod (23) wies z. B. die Urinflasche und die Bettschüssel als Überträger von *Pseudomonas aeruginosa* in einer urologischen Station nach.

Anhaltspunkte für eine epidemische Verbreitung in der Klinik boten nur Phagentyp 68 und 24/44/68/352/1214/C18 und die Pyocintypen 3 und 1c, wobei die Infektionen mit Typ 1c einen mehr epidemischen Charakter zeigten mit dem Häufigkeitsgipfel zwischen Dezember 1972 und März 1973, während die Infektionen mit Typ 3 ein endemisches Bild ergaben mit einer breit gestreuten Verteilung über den ganzen überwachten Zeitraum. Bei Phagentyp 68 war hauptsächlich die Intensivpflegestation betroffen, bei Typ 24/44/68/352/1214/C18 die Frühgeborenenstation.

Die folgende Abbildung zeigt eine Synopsis der epidemischen Typen und ihres Isolierungsmaterials.

Incidence of different Pseudomonas types from different sources

ICU	2.72	5.72	8.72	11.72	2.73	5.73	8.73
	⊕ ★ ⊕ ●	★ ●	★ ●	★ ●	★ * ⊕	●	⊕ ★
newborn nursery	★		★	● ⊕			
prem nursery	★	★ ●	⊕ ●	● ⊕	● ▲	●	●
surgery ward	★	★	★	⊕ ● ☆	⊕ ● ☆	☆ ●	⊕ ● ▲
medical ward 1				⊕		☆ ▲	
medical ward 2	★		★	● ⊕	●		
cardiac ward				* ▲			
dates	2.72	5.72	8.72	11.72	2.73	5.73	8.73

★ pyocine type 1c
 ☆ pyocine type 3
 * pyocine type 4
 ● phage type 68
 ▲ phage type 24/4/68/352/1214/C18

Abbildung entnommen aus "Epidemiological Studies on the Evaluation of Ps.aeruginosa Typing Patterns in a Children's Hospital".

R. Skalova, H. Berger, W. Marget; Infection, 3 (1975) 22-25

Typ 68 wurde in der Intensivstation aus Urinkulturen, Trachealsekreten und Blutkulturen isoliert. Es zeigte sich kein Anhaltspunkt für eine bestimmte Infektionsquelle. Bei den Trachealsekreten kämen Beatmungsgeräte oder Nebulizer als Ausgangspunkt in Frage. Es zeigten aber nicht alle Kulturen von Trachealsekreten aus der Intensivstation Typ 68. In weiteren Fällen waren aus Trachealsekreten verschiedener Patienten gleiche Pseudomonas Typen isoliert worden. Wenn es auch immer nur zwei Patienten waren, die Möglichkeit einer Infektion durch künstliche Beatmung war durchaus gegeben. Die weiteren Isolierungen des Typ 68 in anderen Stationen ließen jedoch auf eine Verbreitung in der ganzen Klinik schließen. Eine Keimverschleppung durch Verlegung infizierter Patienten war kaum anzunehmen, da nur zwei infizierte Patienten verlegt wurden; von der Intensivstation in die Interne Abteilung, wo aber Typ 68 nicht gefunden wurde, und von der Intensivstation in die Säuglingsstation in mehreren Wechsell. Hier war die Möglichkeit einer Keimübertragung nicht auszuschließen, da fast zur gleichen Zeit in der Säuglingsstation bei einem Patienten Typ 68 gefunden wurde.

Die relativ große Anzahl von Typ 68 und sein gedrängtes Auftreten von Dezember 1972 bis April 1973 sprachen aber eindeutig für eine Epidemie.

Neben Typ 68 war noch Typ 24/44/68/352/1214/C18 dominierend, in erster Linie in der Frühgeborenenstation. Die Patienten lagen während ihres Aufenthaltes im Inkubator. Dies konnte die Infektionsquelle gewesen sein. Ein Inkubatorenabstrich vom Februar 1973 ergab aber keine Übereinstimmung im Typ: 31/1214/C18. Dieser Typ wurde bei keiner weiteren Isolierung gefunden. Für eine genauere Aussage fehlten mehrere Inkubatorenabstriche. Die chronologische Betrachtung zeigte den Gipfel des Auftretens im November, Dezember 1972. Die ganze Anzahl (elf Isolierungen) verteilte sich auf ein Jahr. Man konnte also bei diesem Typ von einem endemo-epidemischen Bild sprechen.

III. VIRULENZ DER PSEUDOMONAS AERUGINOSA KEIME

Eine Beziehung zwischen Phagentyp und Virulenz der Erreger wurde in der Literatur angedeutet. Graber (16) stellte die Frage, ob die Erreger kleinerer Infekte auch Ursache von Sepsis sein können. Rabin (28) hielt für die kurze Überlebensdauer nach Sepsisausbruch die Virulenz bestimmter Sepsiskeime verantwortlich. In allen Fällen der Literatur waren nur bestimmte Typen als Sepsiserreger isoliert worden (siehe Kapitel der Sepsisfälle).

Auch in dieser Untersuchung war ein Typ dominierend in den Sepsisfällen: Phagentyp 24/44/68/352/1214/C18. Die durchschnittliche Überlebensdauer nach der ersten positiven Blutkultur war 4,5 Tage. Die eindeutig dominierende Rolle dieses Typs bei den Sepsispatienten könnte Ausdruck erhöhter Virulenz gewesen sein. Die zweimalige Isolierung von Typ 68 aus Blutkulturen ließ ähnliches bei diesem Typ vermuten. Die Letalität der Patienten mit diesem Typ war relativ höher als bei Patienten mit anderen Typen. Allerdings wurde Typ 68 auch dreimal aus Urinkulturen ambulanter Patienten isoliert, die kaum Infektionssymptome zeigten.

Bemerkenswert war die relativ größere Phagenspezifität der Typen von hospitalisierten Patienten gegenüber ambulanten Patienten. Nur in sieben Fällen der Klinikpatienten ergab sich ein Phagenmuster mit mehr als fünf Phagenreaktionen. Die Phagenmuster der ambulanten Patienten zeigten bis zu 18 Phagenreaktionen. Dies konnte aber auch durch den Unterschied im Keimmaterial verursacht werden; die Keime ambulanter Patienten kamen ausschließlich aus Urinkulturen. Es ist aber zu vermerken, daß bei Urinkulturen hospitalisierter Patienten die Phagenreaktionen ähnlich spezifisch wie bei den anderen Keimmaterialien waren, mit einer Ausnahme, bei welcher der Pseudomonas Keim mit neun Phagen reagierte (Phagentyp Nummer 60). Dieser Patient kam aus der medizinischen Ambulanz und wurde nur vorübergehend stationär aufgenommen.

IV. KLINISCHE ÜBERLEGUNGEN

Es wurde schon mehrfach auf die Bedeutung von chronischen Erkrankungen, Anomalien und Frühgeburten für das Entstehen von Pseudomonas Infekten in Hospitälern hingewiesen. Als Hauptursache für das Entstehen der Infekte wurde ein abgeschwächter Abwehrmechanismus des Körpers angesehen. Einige Autoren sahen Kinder und vor allem Frühgeborene als sehr gefährdet an (4, 6, 11, 12). Die Häufigkeit der Sepsisfälle in der Frühgeborenenstation bestätigte dies. Der älteste Patient mit Pseudomonas-sepsis war zweieinhalb Monate alt. Nur zwei Patienten überlebten die Sepsis; in den restlichen Fällen war die Pseudomonas-sepsis die Todesursache, was durch Autopsiebefunde belegt ist.

Die Vorbehandlung mit Antibiotika ist unbestritten ein prädisponierender Faktor für eine Pseudomonasinfektion. Finland (8) beschrieb das kontinuierliche Anwachsen der Pseudomonasinfektionen, seit Antibiotika verwendet werden. Einige andere Autoren haben in großen statistischen Arbeiten das Entstehen von Pseudomonasinfekten, besonders auch der Pseudomonassepsis, durch vorausgehende antibiotische Behandlung nachgewiesen. Durch Resistenzentwicklung wird eine Superinfektion mit Pseudomonas aeruginosa ermöglicht.

In Übereinstimmung mit vielen Autoren (3, 7, 20, 26, 33) waren die Pseudomonas Keime überwiegend empfindlich auf Polymyxin, Gentamycin und Tobramycin. Wright stellte 1954, ebenso wie Adler Jonathan 1972 fest, daß Polymyxin das wirksamste Antibiotikum bei Pseudomonas aeruginosa Infektionen ist. In dieser Untersuchung waren 91,6 % der Pseudomonas aeruginosa Keime empfindlich auf Polymyxin, gefolgt von Gentamycin mit 87,7 %, Tobramycin mit 76,5 % und Streptomycin mit 68,1 %.

Die unterschiedlichen Sensibilitätsergebnisse bei Gentamycin und Tobramycin beruhen darauf, daß bei 23 Fällen von positiven Sensibilitätsergebnissen auf Gentamycin keine zusätzliche Tobramycintestung durchgeführt wurde (s.S. 11).

Bei den restlichen Tests waren nur in einzelnen Fällen, vielleicht mit Ausnahme des Carbenicillin, das bei 29,6% der Tests ein positives Ergebnis zeigte, Sensibilität festzustellen.

Länger verlaufende Infektionen mit Pseudomonas Keimen bewiesen, daß die Empfindlichkeit von Pseudomonas Keimen auf Polymyxin und Gentamycin sich praktisch nicht geändert hat. Bei Patienten mit bis zu 20 Pseudomonas Isolierungen in einem längeren Zeitraum war die Sensibilität auf Polymyxin und Gentamycin konstant festzustellen. Wechselnde Sensibilität der Keime betraf fast immer Carbenicillin und Neomycin. Beide ergaben mit 29,6% bei Carbenicillin und 11,1% bei Neomycin noch relativ häufig positive Ergebnisse bei den Antibiotogrammen. Bei mehreren Pseudomonas Isolierungen eines einzelnen Patienten zeigte sich aber dann in einigen Fällen eine Resistenzentwicklung gegen Carbenicillin bzw. Neomycin, die in manchen Fällen auch wieder verschwand. Es trat aber bei diesen Patienten kein Wechsel im Phagentyp oder (mit Einschränkung) im Pyocintyp ein. Bei chronischen Harnwegsinfekten mit monatelanger Kontrolle in der Ambulanz wurde bei den einzelnen Patienten kein Typwechsel gefunden. In allen Fällen blieb die Sensibilität des Keimes auf Polymyxin und meistens auch auf Gentamycin erhalten.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die isolierten Pseudomonas Keime wurden für eine epidemiologische Betrachtung nach den Methoden von Gillies/Govan und Lindberg typisiert. Das örtliche und zeitliche Auftreten der verschiedenen Keime in der Klinik wurde aufgezeichnet und zugleich der klinische Aspekt der betroffenen Patienten berücksichtigt.

Es zeigte sich, daß 86 % der Isolierungen in der Klinik tatsächlich auf Infektionen in der Klinik selbst und nicht auf von außen eingeschleppte Erreger (bei stationärer Aufnahme) zurückzuführen waren. Mit Sepsis-Fällen waren erwartungsgemäß die Stationen am stärksten betroffen, die einen größeren Anteil an immundefizienten Patienten hatten, also Frühgeborenen-Abteilung und Intensivpflegestation.

Unter der großen Anzahl von verschiedenen Typen war bei vier Typen eine epidemische Verbreitung zu erkennen - Pyocintyp 3 und 1c und Phagentyp 68 und 24/44/68/352/1214/C18 -. Es zeigte sich dabei, daß die Infektionen mit Typ 1c mehr epidemischen Charakter hatten, da sie fast ausschließlich in dem kurzen Zeitraum zwischen Dezember 1972 und März 1973 auftraten, während die Infektionen mit Typ 3 ein endemisches Bild ergaben mit breit gestreuter Verteilung über den ganzen überwachten Zeitraum. Ein ähnliches Bild einer endemischen Verbreitung ergaben die beiden Phagentypen 68 und 24/44/68/352/1214/C18, die während des ganzen Zeitraums auf verschiedenen Stationen gefunden wurden. Die häufigen Isolierungen im Winter 1972/73 könnten aber auch als Epidemie gedeutet werden, so daß man von einem endemo-epidemischen Bild sprechen könnte.

Die Betrachtung der Beziehung Typ-Isolierungsmaterial zeigte bei einigen Typen ausschließliche Isolierung aus Urinkulturen. Es konnte aber nicht geklärt werden, ob diese Typen wirklich nur als Erreger von Harnwegsinfekten in Frage kämen, da sich die Infekte in allen Fällen nur auf wenige Patienten beschränkten.

Literaturverzeichnis

1. Adams, M.H. Bacteriophages.
New York, Interscience Publishers
1959
2. Adler, J.L., J.P. Burke Infection and antibiotic usage
und M. Finland at Boston City Hospital
January 1970
Arch.Int.Med. 127:460-465
3. Adler, J.L. und Susceptibility of Recent Isolates
M. Finland of Pseudomonas aeruginosa to
Gentamicin, Polymyxin and five
Penicillins with Observations on
the Pyocine and Immunotypes of the
Strains.
Appl.Microbiol., 22:870-875
1971
4. Asay, L.D. and Pseudomonas Infections in Infants
R. Koch and Children.
New Eng.J.Med. 262:1062-1066
1960
5. Burns, R.P. and Pseudomonas eye infection as
Rhodes, D.H., Jr. cause of death in premature
infants.
Arch. Ophthal. (chicago)
1961, 65, 517
6. Curtin, J.A., Pseudomonas bacteriemia: review
Petersdorf, R.G. and of 91 cases.
Bennet, I.L., Jr. Ann.Int.Med., 54:1077-1107
1961
7. Eickhoff, T.C. and Polymyxin B and Colistin in vitro
Finland, M. activity against Pseudomonas
aeruginosa.
Amer.J.Med.Sci., 249:172-174
1965
8. Finland, M., Jones, W.F. Occurrence of serious bacterial in-
und Barnes, M.W. fections since Introduction of anti-
bacterial agents.
J.A.M.A., 170:2188
1959

9. Fiero, J.P.M., Taylor and Gezon, H. *Pseudomonas aeruginosa* traced to delivery room resuscitators
N. England J.Med., 276:991-996
1967

10. Forkner, C.E., Jr., Frei, E., Edcomb, J.H. and Utz, J.P. *Pseudomonas* septicemia: observations on 23 cases.
Am.J.Med., 25:877-889
1958

11. Garrard, S.D., Richmond, J.E. and Hirsch, M.M. *Pseudomonas aeruginosa* infection as a complication of therapy in Pancreatic Fibrosis.
Pediat. 8:482
1951

12. Geppert, L.J., Baker, H.J., Copple, B.J. and Pulaski, E.J. *Pseudomonas* infection in infants and children.
J.Pediat. 41:555-561
1952

13. Gillies, R.R. und Govan, J.R.W. Typing of *Pseudomonas aeruginosa* by Pyocin production.
J.Path.Bact., 91:339-345
1966

14. Govan, J.R.W. and Gillies, R.R. Further studies in the Pyocine Typing of *Pseudomonas pyocyanea*.
J.Med.Microbiol., 2:17-25
1969

15. Gould, J.C. and McLeod, J.W. A study of the use of agglutinating sera and phage lysis in the classification of strains of *Pseudomonas aeruginosa*.
J.Path.Bact., 79:295
1960

16. Graber, C.D. und Latta, R. Bacteriophage grouping of *Pseudomonas aeruginosa* with particular emphasis on burn infection.
Am.J.Clin.Path., 37:54-62
1962

17. Hoffman, M.A. and Finberg, L. Pseudomonas infections in infants associated with high-humidity environments.
J.Pediat., 46:626
1955

18. Holloway, B.W. Grouping Pseudomonas aeruginosa by lysogenicity and pyocinogenicity.
J.Path.Bact., 80:448
1960

19. Jorgensen, S., Dons, N. and Eriksen, K.R. Humidified oxygen as a source of infection.
Anaesthesia, 14:409
1959

20. Kunin, C.M., Wilcox, C., Najarian, A. and Finland, M. Susceptibility and cross-resistance of bacteria to four related antibiotics, kanamycin, paromomycin, neomycin and streptomycin.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 99:312-316
1958

21. Lindberg, R.B., Latta, R.L., Brame, R.E. und Moncrief, J.A. Devinitive bacteriophage typing system for Pseudomonas aeruginosa.
Bact.Proc., 15-81
1964

22. Liu, P.V. Identification of pathogenic Pseudomonas by extra-cellular antigens
J.Bact., 81:28
1961

23. Marget, W., Thulin, E., Daschner, F. and Adam, D. Antimicrobioal Activity of Tobramycin and the Conditions of Treatment in Children.
Vortrag beim Internat.Chemotherapie-Kongreß, Athen, 10.-14.9.1973

24. McLeod, J.W. The hospital urine bottle and bedpan as reservoirs of infection by Pseudomonas aeruginosa.
Lancet, 1:1017
1958

25. Murphy, G.P. and McDonald, D.F.

Proteus, Pseudomonas and achromobacter septicemias as complications of chronic infection in anatomically predisposed urinary tracts.
J.Urol. (Baltimore), 85:672
1961

26. Postic, B. and Finland, M.

Observations on bacteriophage typing of Pseudomonas aeruginosa
J.Clin.Invest., 40:2064-2075
1961

27. Postic, B. and Finland, M.

In vitro susceptibility of recently isolated strains of Pseudomonas aeruginosa to ten antibiotics.
Amer.J.Med.Sci. 242:551-559
1961

28. Pyrah, L.N., Goldie, W., Parsons, F.M. and Raper, F.P.

Control of Pseudomonas pyocyanea infection in an urological ward.
Lancet, 2:314
1955

29. Rabin, E.R., Graber, C.D., Vogel, E.H., Finkelstein, R.A. und Tumbusch, W.A.

Fatal Pseudomonas infection in burned patients.
New Engl.J.Med., 265:1125-1231
1961

30. Skalova, R., Berger, H., Marget, W.

Epidemiological Studies on the Evaluation of Pseudomonas aeruginosa Typing Patterns in a Children's Hospital.
Infection, 3 (1975) 22-25.

31. Sussmann, M. and Stevens, J.

Pseudomonas pyocyanea wound infection: An outbreak in an orthopaedic unit. Lancet, 2:734
1960

32. Trimble, G.X. Pseudomonas infections
New Engl. J.Med., 263:103
1960
33. Williams, R., Cross-infection with Pseudomonas
Williams, E.D. and pyocyanea.0
Hyams, D.E. Lancet, 1:376
1960
34. Wilson, M.G., Nelson, New Source of Pseudomonas aeru-
R.C., Phillips, L.H. ginosa in a nursery.
and Boak, R.A. J.Amer.med.Ass, 175:1146
1961
35. Wright, S.S., Potee, K.G. Susceptibility of Pseudomonas
and Finland, M. aeruginosa to ten antibiotics
in vitro; some properties of
recently isolated strains.
Amer.J.clin.Path., 24:1121
1954

Herrn Prof. W. Marget möchte ich danken für die Überlassung des Themas, für seine Ratschläge und Hilfe. Mein Dank gilt besonders auch Frau Prof. Skalova für die Typisierung der Pseudomonas Keime und die Unterstützung bei der Ausarbeitung.

L E B E N S L A U F

Am 26. Februar 1949 wurde ich als Sohn des Landwirts Jakob Berger und seiner Ehefrau Anna, geb. Retzer, in Deggendorf geboren. Meine Kindheit verbrachte ich im Elternhaus in Friesendorf, Landkreis Deggendorf. Von 1955 bis 1960 besuchte ich die Volksschule in Stephansposching und trat dann in das St. Michaelsgymnasium in Metten, humanistischer Zweig, über. Am 28. 6. 1969 legte ich an dieser Schule mein Abitur ab. Bis zum Beginn meines Medizinstudiums im Wintersemester 1969/70 an der Ludwig-Maximilians-Universität München leistete ich den Krankenpflagedienst am Passauer Städtischen Krankenhaus ab. Nach zwei Semestern machte ich am 12. 10. 1970 mein Vorphysikum und nach fünf Semestern am 7. 4. 1972 mein Physikum. In den Ferien der klinischen Semester famulierte ich in verschiedenen Krankenanstalten in München auf Internen Abteilungen und in der Gynäkologie. Am 12. 6. 1975 schloß ich mein Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität mit dem Staatsexamen ab.

Den chirurgischen Teil meiner Medizinalassistentenzeit leistete ich auf der chirurgischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Peißenberg ab. Zur Zeit arbeite ich in der Internen Abteilung des Kreiskrankenhauses Perlach.

